

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-CANDESARTAN/HCTZ

Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide

Comprimés, 16 mg/12,5 mg et 32 mg/12,5 mg, usage oral

Norme Teva

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II + diurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, ON
M1B 2K9
Canada

Date d'autorisation initiale :
Le 25 octobre 2012

Date de révision :
Le 15 novembre 2023

www.tevanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 277728

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions – Appareil respiratoire	05/2023
7 Mises en garde et précautions – Troubles oculaires	05/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers	14
7.1.1 Grossesse.....	14
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	19
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.1 Interaction médicamenteuses graves.....	22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3 Interactions médicament-comportement	22
9.4 Interactions médicament-médicament	22
9.5 Interactions médicament-aliments.....	28
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	28
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	28

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie	30
10.3	Pharmacocinétique	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	35
14.1	Essais cliniques, par indication.....	35
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	36
15	MICROBIOLOGIE	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	43
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association est appropriée.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être individualisée. La dose de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être déterminée par ajustement posologique de chacun des agents séparément.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi de ce produit chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes, mais comme on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles, la prudence demeure de mise (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide est contre-indiqué dans les cas suivants.

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient, médicinal ou non, de la préparation, ou encore à tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie.
- Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, cet agent est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie, ainsi que chez les patients

hypersensibles aux autres sulfamides (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

- Grossesse (voir [7.1.1 Grossesse](#)).
- Allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Enfants de moins de 1 an.
- Association avec des médicaments contenant de l'alisquirène chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [Double blocage du système rénine-angiotensine \(SRA\), Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase.
- Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m² de surface corporelle).
- Patients atteints de la goutte.
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine II (ARA) pendant la grossesse peut entraîner de la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on doit interrompre l'administration de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide le plus tôt possible (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être individualisée.
- L'association à teneurs fixes n'est pas destinée au traitement initial.
- La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être déterminée en ajustant séparément la dose nécessaire de chacun des deux composants.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

On peut administrer, une fois par jour, un comprimé TEVA-CANDESARTAN/HCTZ à 16 mg/12,5 mg ou à 32 mg/12,5 mg chez les patients dont la tension artérielle a pu être

stabilisée à l'aide des deux composants, administrés séparément, aux doses correspondant à celles de l'association fixe (voir [1 INDICATIONS](#)).

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte de tout traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée ainsi que des autres facteurs cliniques pertinents.

Administration de candésartan cilexétil en monothérapie

La dose initiale de candésartan cilexétil est de 16 mg une fois par jour. La dose quotidienne totale devrait se situer entre 8 mg et 32 mg. Il ne semble pas que l'administration de doses supérieures à 32 mg réduise davantage la tension artérielle, et du reste, l'expérience concernant l'administration de telles doses est limitée. La plus grande partie de l'effet antihypertenseur s'observe en moins de 2 semaines, et au bout de 4, la réduction de la tension artérielle a généralement atteint son apogée. Dans le cas des patients chez qui le volume intravasculaire pourrait être plus faible (p. ex. les patients sous diurétiques, en particulier ceux qui souffrent d'insuffisance rénale), on doit envisager d'administrer une plus petite dose. Si l'administration de candésartan cilexétil seul ne suffit pas à maîtriser les chiffres tensionnels, un diurétique thiazidique peut être ajouté au traitement (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Traitement concomitant par un diurétique

L'administration de candésartan cilexétil, chez les patients qui prennent des diurétiques, doit être amorcée avec prudence, car la volémie de ces derniers peut être plus faible, ce qui risque de les exposer à l'hypotension en cas de traitement antihypertenseur additionnel.

Si possible, il faut interrompre l'administration de tous les diurétiques deux ou trois jours avant le début du traitement par le candésartan cilexétil, cela afin de réduire le risque d'hypotension (voir [Hypotension](#)). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par les diurétiques, on administrera alors le candésartan cilexétil avec précaution, tout en surveillant étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

De manière générale, il n'est pas nécessaire d'administrer de traitement diurétique en concomitance lorsque l'on utilise TEVA-CANDESARTAN/HCTZ.

Ajustement posologique en présence de certaines maladies

Insuffisance hépatique : On recommande d'ajuster la dose chez les patients atteints d'hépatopathie chronique légère ou modérée.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave et/ou de cholestase (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale : On recommande d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (c.-à-d. clairance de la créatinine entre 30 et 80 mL/min/1,73m² de surface corporelle).

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73m² de surface corporelle) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ajustement posologique chez certaines populations particulières

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi de ce produit chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ chez les patients âgés. Une sensibilité accrue ne pouvant toutefois pas être écartée chez certaines personnes âgées, la prudence est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture, mais de préférence à la même heure chaque jour ou peu s'en faut.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ omise le plus tôt possible s'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis le moment où il aurait dû la prendre, puis poursuivre ensuite son traitement selon son horaire habituel. S'il s'est écoulé plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise, mais plutôt la suivante, à l'heure prévue.

Le patient ne doit jamais prendre deux fois plus de comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ pour compenser l'oubli d'une dose.

5 SURDOSAGE

Comme il n'existe pas de directives spécifiques concernant le traitement du surdosage par l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, il faut administrer un traitement de soutien symptomatique.

Candésartan cilexétel

Il existe peu de données concernant le surdosage de candésartan cilexétil chez l'être humain. Les manifestations les plus probables d'un surdosage devraient être l'hypotension, des étourdissements et de la tachycardie, mais une bradycardie pourrait se produire par suite d'une stimulation parasympathique réflexe (vagale). On peut également observer de la soif, des arythmies ventriculaires, une sédation/altération de l'état de conscience et des crampes musculaires. En cas d'hypotension symptomatique, administrer un traitement de soutien approprié et surveiller les signes vitaux. Placer le patient en décubitus dorsal, les jambes relevées, et si cette mesure n'est pas suffisante, augmenter le volume plasmatique en administrant une perfusion, par exemple du soluté physiologique isotonique. Des sympathomimétiques peuvent également être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus sont insuffisantes. Certains comptes rendus font état de surdosage (≤ 672 mg de candésartan cilexétil) dans lesquels les patients ont récupéré sans séquelle.

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer le candésartan cilexétil du plasma.

Hydrochlorothiazide

Les signes et les symptômes le plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop fortes sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient reçoit également des digitaliques, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques. On ignore quelle quantité d'hydrochlorothiazide est éliminée par hémodialyse.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 16 mg/12,5 mg et 32 mg/12,5 mg	Amidon prégélifié, carmellose calcique, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge (comprimés de 16 mg/12,5 mg), poloxamer 188, povidone, stéarate de magnésium.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZest offert sous forme de comprimés de 16 mg/12,5 mg et de 32 mg/12,5 mg.

Chaque comprimé contient 16 mg/12,5 mg ou 32 mg/12,5 mg de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié,

cellulose microcristalline, carmellose calcique, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge (comprimés de 16 mg/12,5 mg), poloxamer 188, povidone et stéarate de magnésium.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ à 16 mg/12,5 mg : Comprimés biconvexes rose pâle en forme de capsule portant une rainure d'un côté et, en relief, l'inscription « C | 16 », ainsi qu'une rainure de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de 30 et 100 comprimés et en doses unitaires de 30 comprimés.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ à 32 mg/12,5 mg : Comprimés biconvexes blancs à blanc cassé en forme de capsule portant une rainure d'un côté et, en relief, l'inscription « C | 32 », ainsi qu'une rainure de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de 30 comprimés et en doses unitaires de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer de la peau non mélanocytaire : Un risque plus élevé de cancer de la peau non mélanocytaire (carcinome basocellulaire [CBC] ou carcinome spinocellulaire [CSC]) a été signalé à la suite d'un traitement par l'hydrochlorothiazide dans certaines études épidémiologiques. Une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide pourrait faire augmenter ce risque (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme menant au cancer de la peau autre que le mélanome (voir [Hydrochlorothiazide](#)).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de cancer de la peau autre que le mélanome. Il faut leur conseiller d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement à leur professionnel de la santé toute nouvelle lésion suspecte ou toute transformation des lésions existantes. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter les appareils de bronzage et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un facteur de protection solaire (FPS) de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) afin de réduire au minimum les risques de cancer de la peau.

Un agent autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être envisagé pour les patients exposés à un risque particulièrement élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (p. ex. peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant, etc.) (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Appareil cardiovasculaire

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) : Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le candésartan cilexétel, un composant de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

On doit éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Hypotension : On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de candésartan cilexétel et, dans certains cas, après la prise de la première dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements ainsi que chez les patients subissant une chirurgie avec anesthésie. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle. Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sténose valvulaire : Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Conduite et utilisation de machines

L'effet de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n'a pas été étudié, mais compte tenu de ses propriétés

pharmacodynamiques, il est peu probable que l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide affecte cette capacité. Les patients qui conduisent ou font fonctionner des machines doivent être conscients du fait que ce médicament peut parfois produire des étourdissements et de la lassitude durant le traitement de l'hypertension. Il leur faut donc faire preuve de prudence au volant ou lors de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme : Il faut surveiller de près les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie) chez les patients à qui l'on administre de l'hydrochlorothiazide ou d'autres des diurétiques thiazidiques.

On recommande d'effectuer des mesures périodiques des électrolytes sériques, afin de déceler, le cas échéant, une perturbation du bilan électrolytique. Les signes et symptômes avant-coureurs de déséquilibre hydro-électrolytique comprennent les manifestations suivantes : xérostomie, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

Une hypokaliémie peut survenir, en particulier en cas de diurèse subite, en présence de cirrhose grave ou après un traitement prolongé.

Peut également contribuer à l'hypokaliémie une perturbation de l'apport électrolytique oral. L'hypokaliémie peut augmenter la sensibilité du cœur aux effets toxiques des digitaliques ou entraîner une réponse exagérée à ces agents (p. ex. augmentation de l'irritabilité des ventricules).

Sauf en cas de circonstances extraordinaires (comme en présence d'hépatopathie ou de néphropathie), les cas de carence en chlorure pendant un traitement par les thiazides sont généralement légers et ne requièrent pas de traitement spécifique. Une hyponatrémie de dilution peut survenir par temps chaud chez les patients œdémateux, problème dont le traitement adéquat consiste en une restriction liquidienne plutôt qu'en un apport de sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. En cas de déplétion sodée franche toutefois, le traitement de choix est la recharge en sodium.

L'administration de thiazides peut entraîner une hyperuricémie ou précipiter une crise de goutte aiguë chez certains patients.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

On a signalé que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium, ce qui peut favoriser l'hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium, ce qui peut entraîner une légère élévation intermittente des concentrations sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut perturber la tolérance au glucose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il peut en outre être associé à une hausse des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, vu les doses contenues dans les comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, seuls des effets minimes ont été observés.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Les thiazides doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'hépatopathie évolutive, car un déséquilibre hydro-électrolytique, même mineur, peut précipiter un coma hépatique.

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique légère ou modérée (voir [Insuffisance hépatique](#)).

L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Aucune étude n'a été menée chez les insuffisants hépatiques avec l'association fixe de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Lupus érythémateux disséminé : On a signalé que l'hydrochlorothiazide peut entraîner une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux aigu disséminé.

Troubles oculaires

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés à l'hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, menant à un épanchement choroïdien, à une myopie transitoire aiguë et/ou à un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes, qui comprennent une diminution de l'acuité visuelle d'apparition soudaine, la vue brouillée ou une douleur oculaire, surviennent

habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement médicamenteux. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut entraîner une perte de vision permanente.

Le principal recours thérapeutique est de cesser la prise de l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intra-oculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline figurent parmi les facteurs de risque de présenter un glaucome à angle fermé aigu.

Considérations périopératoires

Les thiazides peuvent entraîner une augmentation de la réponse à la tubocurarine.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'utilisation d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'emploi de candésartan cilexétel doit être accompagné d'une évaluation appropriée de la fonction rénale. Les thiazides doivent être employés avec prudence.

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 30-80 mL/min/1,73m² de surface corporelle) (voir [Insuffisance rénale](#)).

Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Insuffisance rénale](#)).

Transplantation rénale : Il existe peu de données concernant l'administration du candésartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Hyperazotémie : L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.

Appareil respiratoire

Toxicité respiratoire aiguë : De graves cas de toxicité respiratoire aiguë, comprenant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés par suite de la prise d'hydrochlorothiazide. En général, un œdème pulmonaire apparaît en l'espace de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion de l'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comprennent la dyspnée, la fièvre, la détérioration pulmonaire et l'hypotension. En cas de diagnostic présumé de SDRA, interrompre l'administration de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et amorcer un traitement approprié. L'administration d'hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients qui ont déjà été victimes d'un SDRA après la prise d'hydrochlorothiazide.

Peau

Photosensibilité : Des réactions de photosensibilité ont été signalées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement par un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est contre-indiquée pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine comportent un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales s'ils sont employés pendant la grossesse. L'administration de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux ARA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent une grossesse

devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement par un ARA, on doit interrompre immédiatement la prise d'antagonistes de l'angiotensine II et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

D'après nos connaissances, l'utilisation d'un ARA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Il existe peu de données avec l'hydrochlorothiazide durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre. Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation courante de l'hydrochlorothiazide ou d'autres diurétiques chez les femmes enceintes, mais par ailleurs en bonne santé, n'est pas recommandée. Si on se base sur le mode d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son emploi durant la grossesse pourrait nuire à la perfusion fœto-placentaire et causer des effets fœtaux et néonataux comme l'ictère, une perturbation de l'équilibre électrolytique, une thrombocytopénie et possiblement d'autres réactions indésirables qui sont survenues chez des adultes. Les diurétiques ne préviennent pas la toxémie gravidique et il n'existe pas de preuve satisfaisante qu'ils sont utiles dans son traitement.

Données provenant des études menées chez l'animal : Une diminution du taux de survie et une augmentation de la fréquence des cas d'hydronéphrose ont été observées chez les petits de rates ayant reçu des doses orales de candésartan cilexétel ≥ 10 mg/kg/jour vers la fin de la grossesse ainsi que durant l'allaitement. L'administration d'une dose orale de candésartan cilexétel de 3 mg/kg/jour à des lapines gravides a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais aucun effet indésirable sur la survie, le poids, le développement externe, viscéral ou squelettique des fœtus n'a été observé dans le cas des femelles qui ont survécu. Aucune toxicité maternelle ni effet indésirable sur le développement fœtal n'ont été observés chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de candésartan cilexétel ≤ 1000 mg/kg/jour.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel, mais on a décelé des taux importants dans le lait des rates allaitantes. Les thiazides passent dans le lait maternel. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement (voir [2](#) [CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi de ce produit chez les enfants.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Exposition *in utero* : On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez nourrissons ayant été exposés *in utero* à un ARA. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée, cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants. Le candésartan cilexétel n'est pas éliminé par hémodialyse.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes, mais comme on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles, la prudence demeure de mise.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a été évaluée chez plus de 2500 hypertendus, dont plus de 700 ont été traités pendant 6 mois ou plus et 500 pendant environ 1 an ou plus. L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a été administrée à 1025 patients dans les études à double insu contrôlées par placebo destinées à étayer la préparation à 16 mg/12,5 mg. Environ 600 patients ont reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg. L'exposition globale s'élève à 977 années-patients. L'innocuité des préparations à teneur plus élevée, soit 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg, a également été évaluée. Dans les études cliniques contrôlées, 718 patients ont reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et 1155 patients ont reçu celle à 32 mg/25 mg, ce qui correspond à une exposition totale de 107,8 et 175,3 années-patients respectivement.

En général, les effets indésirables observés dans les diverses études cliniques contrôlées sur l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (doses de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide allant jusqu'à 32 mg et 25 mg respectivement) ont été légers et

transitoires. Aucune association n'a été observée entre la fréquence des effets indésirables et l'âge ou le sexe des patients.

Lors des études cliniques, le taux d'abandon du traitement en raison d'effets secondaires a été de 2,3 – 3,3 % chez les patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de 2,7 – 4,3 % chez les sujets sous placebo. Dans les études menées avec l'association à 16 mg/12,5 mg, la fréquence d'effets indésirables sérieux observés avec cette association médicamenteuse a été de 2,7 % (71 patients sur 2582). La fréquence d'effets indésirables sérieux a été moins élevée avec les préparations à 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg, s'élevant au plus à 0,8 % (5 patients sur 664) dans le groupe sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/25 mg.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Aucune association n'a été observée entre la fréquence globale des effets indésirables et l'âge ou le sexe des patients dans les études contrôlées à double insu destinées à étayer l'usage de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg. Le tableau 2 présente les effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide lors de ces études, peu importe s'ils ont un lien ou non avec le médicament.

Tableau 2 — Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, indépendamment du lien possible avec le médicament

	Candesartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1025)	Candesartan cilexétel (n = 749)	Hydrochlorothiazid e (n = 603)	Placebo (n = 526)
	%	%	%	%
Troubles cardiaques				
Tachycardie	1,3	0,9	1,2	0,8
ÉCG anormal	1,2	1,2	0,3	0,8
Œdème périphérique	1,1	1,6	2,2	1,3
Douleur thoracique	1,0	0,7	1,0	0,6
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	1,5	0,9	1,2	0,6
Diarrhée	1,1	0,7	0,5	1,3
Gastro-entérite	1,0	0,5	1,0	0,4

Troubles généraux				
Fatigue	1,4	1,2	1,7	1,0
Douleur abdominale	1,3	1,7	0,7	1,1
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	1,6	1,3	1,8	1,0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hyperuricémie	1,1	0,7	0,8	0,4
Hyperglycémie	1,0	0,9	0,5	0,2
Troubles osseux et troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				
Dorsalgie	3,8	5,5	5,1	3,0
Arthralgie	1,5	1,3	1,3	0,8
Troubles du système nerveux				
Céphalées	4,3	7,6	7,6	7,0
Étourdissements	3,1	3,9	2,0	1,5
Blessures infligées	2,0	2,0	3,0	1,9
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Infection des voies respiratoires supérieures	3,7	5,1	5,6	1,9
Symptômes pseudo-grippaux	2,8	2,3	3,0	2,9
Sinusite	2,3	2,9	3,5	1,9
Bronchite	2,1	2,8	2,5	2,5
Pharyngite	1,4	0,9	1,0	1,7
Rhinite	1,2	1,5	1,2	0,4
Toux	0,9	2,3	1,7	1,0

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg lors des études à double insu contrôlées par placebo, peu importe s'ils ont un lien ou non avec le médicament.

Tableau 3 — Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg ou 32 mg/25 mg, indépendamment du lien possible avec le médicament

	Candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétel (n = 1188)	Hydrochlorothiazide (n = 540)	Placebo (n = 163)
	32 mg / 12,5 mg (n = 718)	32 mg / 25 mg (n = 1155)			
	%	%	%	%	%
Troubles gastro-intestinaux					
Diarrhée	1,1	0,4	0,7	0,4	1,8
Troubles généraux					
Fatigue	1,1	0,9	0,8	0,4	2,5
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Dyslipidémie	3,3	2,5	1,9	0,4	0
Troubles osseux et troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs					

Dorsalgie	2,4	1,6	1,1	0,6	2,5
Arthralgie	0,6	1,1	0,6	1,1	1,8
Troubles du système nerveux					
Étourdissements	2,5	2,9	1,3	2,4	0,6
Céphalées	2,4	2,0	5,1	7,6	7,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Toux	1,4	0,7	0,6	1,3	1,2
Rhinopharyngite	1,3	1,4	1,0	0,6	0
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	0,3	1,7	3,5	5,5
Bronchite	1,1	0,9	1,0	1,3	1,2

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Candésartan cilexétel

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez < 1 % des patients (chez plus de un patient, à une fréquence supérieure à celle observée dans les groupes sous placebo) lors des essais cliniques contrôlés :

- **Appareil auditif** : Acouphène.
- **Appareil cardiovasculaire** : Angine de poitrine, insuffisance circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite.
- **Appareil digestif** : Constipation, dyspepsie, xérostomie, odontalgie.
- **Appareil locomoteur** : Arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs osseuses, troubles tendineux.
- **Appareil reproducteur** : Symptômes ménopausiques.
- **Appareil respiratoire** : Laryngite.
- **Appareil urinaire** : Anomalies urinaires, cystite.
- **Hématologie** : Anémie, épistaxis.
- **Mécanismes de résistance** : Otite.
- **Métabolisme et nutrition** : Diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.
- **Organisme entier** : Allergie, asthénie, douleur, syncope.
- **Peau** : Eczéma, prurit, éruptions cutanées, troubles cutanés, transpiration, urticaire (rares cas).
- **Symptômes psychiatriques** : Dépression, impuissance, névrose.
- **Systèmes nerveux central et périphérique** : Hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige.
- **Yeux** : Conjonctivite.

Aucun signe n'a permis d'affirmer avec certitude qu'il existe une relation dose-réponse pour aucun des effets indésirables les plus courants.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

L'administration de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a rarement été associée à des modifications cliniquement importantes des paramètres habituels de laboratoire lors des essais contrôlés.

Créatinine et urée : Des cas d'augmentation de la créatinine et de l'urée ont été observés chez les patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Épreuves de la fonction hépatique : Une élévation de l'AST et de l'ALT (supérieure à 3 fois la LSN) a été observée chez 0,9 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés, comparativement à 0 % chez les patients sous placebo. Une hausse mineure de l'AST a été observée dans des cas isolés chez des patients ayant reçu du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Glucose sanguin : Dans les essais cliniques contrôlés, 1,0 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide ont connu une hausse de la glycémie, proportion qui ne s'est élevée qu'à 0,2 % chez les patients sous placebo.

Hémoglobine et hématoците : Une légère diminution de l'hémoglobine et de l'hématoците a été observée chez les patients ayant reçu le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, mais rarement cette diminution a-t-elle eu une importance clinique. Parmi les patients ayant reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés, 0,9 % ont présenté une hémoglobinémie se situant en deçà de la limite inférieure critique prédéfinie.

Hyperuricémie : Les taux sériques d'acide urique ont subi une hausse chez 1,1 % des patients ayant reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et chez 0,4 % des patients sous placebo.

Potassium et sodium sériques : Une légère augmentation du potassium (hausse moyenne de 0,1 mEq/L) a été observée chez des hypertendus sous candésartan cilexétel en monothérapie, mais rarement cette hausse a-t-elle eu une importance clinique. Parmi les patients ayant reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés, 0,6 % ont présenté une kaliémie se situant en deçà de la limite inférieure critique prédéfinie. De rares cas d'augmentation du potassium sérique ont été observés chez des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide. Ont également été observés des cas de diminution du sodium chez ces patients.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Candésartan cilexétel

De rares cas d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue) ont été signalés chez des patients ayant reçu du candésartan cilexétel.

D'autres comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale chez des personnes sensibles (voir [Insuffisance rénale](#)).

De très rares cas d'anomalies de la fonction hépatique ou d'hépatite ont été signalés.

De très rares cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose constituent d'autres manifestations indésirables signalées avec le candésartan cilexétel, mais sans qu'un lien de cause à effet avec le médicament ait pu être établi.

Des cas de douleur et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant reçu des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Hydrochlorothiazide

Des effets secondaires cliniques potentiellement graves ont été signalés avec l'hydrochlorothiazide, effets tels que :

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie.

Troubles oculaires : Glaucome aigu à angle fermé, myopie aiguë, épanchement choroïdien.

Système endocrinien et métabolisme : Hypokaliémie.

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : Jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique).

Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactiques, réactions de photosensibilité.

Trouble de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux disséminé.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Détresse respiratoire (comprenant la pneumonite, l'œdème pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë) (voir [Appareil respiratoire](#)).

Troubles rénaux et urinaires : Néphrite interstitielle, dysfonctionnement rénal.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Troubles vasculaires : Angéite (vascularite) nécrosante.

Cancer de la peau non mélanocytaire : Certaines études pharmaco-épidémiologiques laissent entendre que l'utilisation croissante d'hydrochlorothiazide est associée à un risque accru de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC). Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada ont indiqué, avec un degré d'incertitude important, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (intervalle de confiance à 95 % [IC₉₅ %], de 112 à 133 cas additionnels) de CS par 1000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études d'observation);
- 31 cas additionnels (IC₉₅ %, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études d'observation).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interaction médicamenteuses graves

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP 2C9) participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool pendant l'utilisation de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 4 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Agents qui font augmenter les taux de potassium	T	Le candésartan cilexétel diminue la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
sériques			médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) ne doivent être utilisés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, et leur administration doit être accompagnée d'une mesure régulière de la kaliémie. Les substituts de sel à base de potassium doivent également être utilisés avec prudence. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques ou le passage à l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétel peut avoir sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
Amantadine	T	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.	Surveiller le patient de près et ajuster la posologie de l'un ou l'autre des médicaments, s'il y a lieu.
Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine)	T	Il est possible que la réponse aux amines vasopressives soit moindre avec les diurétiques thiazidiques, mais pas suffisamment pour empêcher l'usage de ces agents.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents prokinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.
Antidiabétiques (p.	EC	L'hyperglycémie provoquée par	Surveiller l'équilibre glycémique.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
ex. insuline et hypoglycémiants par voie orale)		les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion de la concentration sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.	Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut affaiblir les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, d'épargne potassique et thiazidiques. Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs. Comme c'est le cas avec les IECA, l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë et à une hausse du taux sérique de potassium, surtout chez les patients présentant déjà une piètre fonction rénale.	Lors de l'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et d'un AINS, il y a lieu de surveiller étroitement le patient pour déterminer si le diurétique entraîne l'effet voulu. Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite. Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose. Les patients présentant une insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépresseurs.	On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Autres	EC	Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétel à des volontaires sains.	
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et en réduisent l'absorption de 43 à 85 % dans le tube digestif. L'administration de l'agent thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	On doit prendre l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du candésartan/hydrochlorothiazide, au besoin.
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie, peut se produire lors d'une administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Cyclosporine	T	Peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	Surveiller attentivement la concentration sérique d'acide urique et ajuster la dose de médicaments, au besoin.
Diazoxide	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques intensifie l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétique peut s'imposer chez les patients atteints de diabète.
Digoxine	EC	Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétel et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		<p>l'ASC ou de la C_{max} pour la digoxine en comparaison avec la digoxine administrée seule. De même, le traitement d'association n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C_{max} pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.</p>	<p>étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, au besoin.</p>
Diurétiques	EC	<p>Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le candésartan cilexétel.</p>	<p>On peut réduire au minimum la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement par l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir Hypotension et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, lorsque l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est utilisée, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.</p>
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	ET	<p>Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par l'emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une</p>	<p>Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir 2 CONTRE-</p>

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		fréquence plus élevée de manifestations indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé (voir Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	L'emploi de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide en concomitance est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Méthyl dopa	C	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.	Surveiller l'apparition de symptômes d'anémie. En cas d'anémie objectivée, vérifier la présence d'hémolyse. En cas d'anémie hémolytique, il faut cesser l'administration de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. le tubocurarine	CT	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite. En général, on ne doit pas administrer de lithium avec un diurétique. Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque	L'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50% et il faut surveiller étroitement la

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		élevé de toxicité au lithium.	concentration de lithium. Il faut surveiller attentivement la concentration sérique de lithium si des sels de lithium doivent être administrés.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	L'administration concomitante d'un agent thiazidique avec des suppléments de calcium ou de vitamine D peut potentialiser la hausse de la calcémie. Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement à l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unique quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétil, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; T = données théoriques

9.5 Interactions médicament-aliments

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide est un médicament qui combine l'action du candésartan cilexétil, un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

Candésartan cilexétil

Le candésartan cilexétil contrecarre l'angiotensine II en bloquant le récepteur (AT₁) auquel se lie cette dernière. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ses effets comprennent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption rénale du sodium.

Lors de son absorption dans le tractus gastro-intestinal, le promédicament qu'est le candésartan cilexétil est rapidement transformé en candésartan, le principe actif.

Le candésartan agit en bloquant sélectivement la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT₁ des divers tissus de l'organisme — comme le muscle vasculaire lisse et les surrénales —, ce qui inhibe l'effet vasoconstricteur de cette hormone ainsi que ses effets sur la sécrétion d'aldostérone. Son action est donc indépendante de la synthèse de l'angiotensine II. Plusieurs tissus contiennent un autre type de récepteur de l'angiotensine, les récepteurs AT₂, mais jusqu'à présent, on ne leur a pas découvert de rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Du reste, le candésartan possède une activité beaucoup plus élevée pour les récepteurs AT₁ (> 10 000 fois) que pour les récepteurs AT₂. En effet, non seulement le candésartan se lie-t-il fortement aux récepteurs AT₁, de plus, sa vitesse de dissociation est lente.

Le candésartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne se lie pas non plus à d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques importants pour la régulation cardiovasculaire, et par le fait même n'en bloque pas la fonction.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur qui modifie le mécanisme de réabsorption des électrolytes dans les tubes rénaux. Il inhibe la réabsorption active du sodium — au niveau des tubes distaux principalement — et favorise l'excrétion du sodium, des ions chlorure et de l'eau. L'hydrochlorothiazide entraîne une augmentation dose-dépendante de l'excrétion rénale du potassium et du magnésium, tandis que la réabsorption du calcium est accrue. Bien que ce composé soit principalement salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il possède un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, effet qui semble être relativement spécifique de l'enzyme des tubes rénaux. En effet, l'hydrochlorothiazide ne se concentre pas

suffisamment dans les érythrocytes ou le cerveau pour influencer l'anhydrase carbonique contenue dans ces tissus.

Utile dans le traitement de l'hypertension, l'hydrochlorothiazide peut être employé seul ou en association, comme agent d'appoint, avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a pas d'incidence sur la tension artérielle normale.

10.2 Pharmacodynamie

Candésartan cilexétel

Le candésartan inhibe l'effet vasopresseur d'une perfusion d'angiotensine II de manière dose-dépendante. Après l'administration quotidienne de 8 mg de candésartan cilexétel pendant une semaine, l'effet vasopresseur de l'angiotensine II accusait une inhibition d'environ 90 % quatre à huit heures après l'administration du médicament (t_{max}), inhibition persistante, car encore d'environ 50 % au bout de 24 heures. Après administration d'une dose unique ou de doses répétées de candésartan cilexétel à des sujets en bonne santé, l'activité de la rénine plasmatique et les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II (AII) ont augmenté de manière dose-dépendante. Une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone a été observée après administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients atteints d'hypertension.

Hydrochlorothiazide

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en 4 heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 à 12 heures.

Pharmacologie animale *in vitro* : L'hydrochlorothiazide, en concentration de 10^{-5} M, n'a pas empêché le candésartan d'inhiber la liaison de l' $[^{125}I]$ -angiotensine II à son récepteur dans un système *in vitro*.

À la dose de 10 mg/kg/jour, l'HCTZ n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle de rats conscients spontanément hypertendus. Par contre, en combinaison avec 0,1 ou 1 mg/kg de candésartan cilexétel, l'HCTZ a produit une intensification synergique de la réduction de la tension artérielle produite par le candésartan cilexétel.

10.3 Pharmacocinétique

L'administration concomitante de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'un ou de l'autre de ces deux agents.

Candésartan cilexétil

Absorption : La biodisponibilité absolue du candésartan, estimée d'après les données obtenues après l'administration d'une dose orale sous forme de comprimé, est d'environ 15 %. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) s'observe 3 à 4 heures après l'ingestion des comprimés. Les aliments ne perturbent pas la biodisponibilité du candésartan administré sous forme de candésartan cilexétil.

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas dans les hématies. La liaison du candésartan aux protéines demeure constante bien après que les concentrations plasmatiques aient dépassé la plage des doses recommandées. Le candésartan, a-t-on montré, traverse la barrière hémato-encéphalique chez le rat ; il traverse également le placenta et se distribue dans l'organisme du fœtus.

Métabolisme : Au cours de son absorption dans le tractus gastro-intestinal, le candésartan cilexétil subit une hydrolyse rapide et complète au niveau de sa fonction ester, réaction à l'issue de laquelle le produit est bioactivé en candésartan libre. Le produit subit également un métabolisme hépatique mineur au cours duquel se produit une *O*-déséthylation qui aboutit à la formation d'un métabolite inactif. Les études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P₄₅₀ joue un rôle dans la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. D'après les données obtenues *in vitro*, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre ce médicament et les agents dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P₄₅₀.

Élimination : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg et la clairance rénale, de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est excrété principalement tel quel, dans l'urine et les fèces (par l'intermédiaire de la bile). Après administration du produit par voie orale, environ 26 % de la dose de candésartan cilexétil est excrétée dans l'urine. Après administration d'une dose orale de candésartan cilexétil marqué au ¹⁴C, environ 33 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine et environ 67 % provient des fèces. Après administration intraveineuse toutefois, l'urine contient quelque 59 % de la radioactivité, et les fèces, environ 36 %. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du médicament. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Après administration d'une dose unique ou de doses répétées, la pharmacocinétique du candésartan est linéaire jusqu'à concurrence de 32 mg. L'administration répétée de candésartan cilexétil une fois par jour n'entraîne pas d'accumulation de candésartan ou de son métabolite inactif dans le sérum.

Hydrochlorothiazide

Absorption : L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. L'ingestion concomitante d'aliments augmente l'absorption d'environ 15 %.

Distribution : La biodisponibilité peut être plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'œdème important. L'hydrochlorothiazide se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 60 % et son volume de distribution apparent avoisine le 0,8 L/kg.

Élimination : Comme il n'est pas métabolisé, l'hydrochlorothiazide est excrété presque entièrement tel quel, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures et environ 70 % de la dose orale est éliminée dans l'urine en moins de 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide demeure la même (8 heures) lorsque l'administration a lieu sous forme de combinaison avec le candésartan cilexétil. De plus, l'administration de doses répétées du produit combiné, comparativement à l'administration d'hydrochlorothiazide seul, ne donne lieu à aucune accumulation du diurétique.

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de l'hydrochlorothiazide est plus longue en présence d'insuffisance cardiaque chronique.

Populations et cas particuliers

- **Personnes âgées :** Par comparaison avec ce que l'on observe chez des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose, les concentrations plasmatiques de candésartan sont plus élevées chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (augmentation de la C_{max} et de l'ASC d'environ 50 % et 80 % respectivement). La pharmacocinétique du candésartan est linéaire chez les personnes âgées, et l'administration répétée d'une dose quotidienne n'entraîne pas d'accumulation de candésartan ou de son métabolite inactif dans le sérum.

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les personnes âgées.

- **Sexe :** On n'a pas trouvé de différence entre la pharmacocinétique observée chez la femme et la pharmacocinétique observée chez l'homme.
- **Grossesse et allaitement :** L'hydrochlorothiazide traverse le placenta mais ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique; il est excrété dans le lait maternel.
- **Insuffisance hépatique**

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan a été observée, mais aucune accumulation du médicament n'a été constatée dans le plasma de ces patients.

Insuffisance hépatique modérée ou grave : La C_{max} et l'ASC ont accusé une hausse allant jusqu'à cinq ordres de grandeur chez un très petit groupe de patients ayant reçu une dose unique de candésartan de 16 mg (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Insuffisance hépatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{Cr} de 31 à 60 mL/min/1,73 m²) : La C_{max} et l'ASC du candésartan ont augmenté de respectivement 40 % – 60 % et de 50 % – 90 % durant l'administration répétée, mais la demi-vie ($t_{1/2}$) n'a pas varié par rapport à celle qu'on observe chez les sujets présentant une fonction rénale normale ($Cl_{Cr} > 60$ mL/min/1,73 m²). On n'a pas observé d'accumulation du médicament dans le plasma.

Insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} entre 15 et 30 mL/min/1,73 m²) : L'augmentation de la C_{max} et l'augmentation de l'ASC étaient de 40 % – 60 % et de 110 % respectivement. La demi-vie terminale du candésartan était à peu près deux fois plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Ces modifications ont entraîné une certaine accumulation du médicament dans le plasma de ces patients.

Patients sous hémodialyse : La pharmacocinétique du candésartan est semblable à celle observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Insuffisance rénale](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

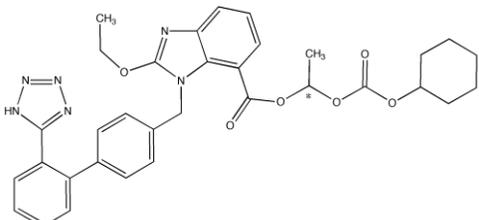
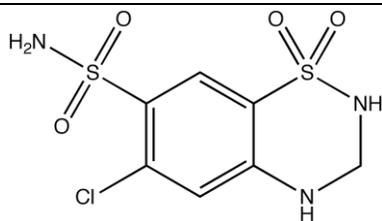
Conserver ce médicament entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination courante :	Candésartan cilexétil	Hydrochlorothiazide
Dénomination systématique :	(±)-1-[[[Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1 <i>H</i> -benzimidazole-7-carboxylate	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
Formule moléculaire :	C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₆	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	610,66	297,74
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques		
Description :	Le candésartan cilexétil se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé.	Poudre cristalline blanche ou presque blanche.
Solubilité :	Le candésartan cilexétil est insoluble dans l'alcool isopropylique, l'alcool butylique et l'acétonitrile. Il est légèrement soluble dans le chlorure de méthylène et se dissout bien dans l'acétone et le diméthylsulfoxyde.	L'hydrochlorothiazide est légèrement soluble dans l'eau, mais il se dissout librement en milieu alcalin (solution d'hydroxyde de sodium).
pKa :	6,0 ± 0,1	—
Point de fusion :	160,6 °C – 162,3 °C	268°C
Hygroscopicité :	Augmentation de moins de 0,1 % du poids après exposition à un taux d'humidité relative de 80 % pendant 24 heures.	—

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Hypertension essentielle

Les renseignements sur le plan et les caractéristiques démographiques des études sur lesquels s'appuie l'autorisation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

Candésartan cilexétel : Dans l'hypertension, le candésartan cilexétel produit une réduction dose-dépendante de la tension artérielle. Il réduit la résistance périphérique générale, mais n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque. Aucune hypotension consécutive à la première dose n'a été observée avec le candésartan cilexétel lors des essais cliniques contrôlés.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été observé moins de deux semaines après le début du traitement et le plein effet, au bout de quatre. L'effet antihypertenseur du produit administré une fois par jour s'est maintenu pendant 24 heures, le rapport de la tension minimale à la tension maximale étant généralement supérieur à 80 %. L'ajout de candésartan cilexétel à l'hydrochlorothiazide produit un effet hypotenseur additif.

L'effet antihypertenseur est semblable chez les hommes et les femmes ainsi que chez les patients de plus ou de moins de 65 ans. Bien que ses effets soient légèrement moins prononcés chez les Noirs (une population possédant généralement de faibles taux de rénine) que chez les Blancs, le candésartan réduit la tension artérielle de façon efficace, peu importe la race.

Lors d'études à long terme, c'est-à-dire d'une durée allant jusqu'à un an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel s'est maintenue, et aucun effet de rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

Le candésartan cilexétel réduit également l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension ou d'oligoalbuminurie. L'administration de doses de candésartan cilexétel de 8 à 16 mg n'a eu aucun effet sur l'HbA_{1c} moyenne lors d'une étude de 12 semaines menée chez 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2.

Comparaison des effets : L'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel et celle du losartan potassique ont été comparées à leur dose unique quotidienne maximale respective, soit 32 mg et 100 mg, chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée. En moyenne, le candésartan cilexétel a réduit la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 3 mmHg de plus que le losartan potassique, peu importe que la mesure ait été prise au moment où les concentrations étaient maximales ou minimales. Chacun des agents a été bien toléré.

Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide : Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertenseurs additifs. Chez les hypertendus, l'administration d'une dose unique de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide produit un effet antihypertenseur qui débute généralement dans les 2 heures suivant la prise du médicament. Dans le cadre d'un traitement continu, la majeure partie de l'effet antihypertenseur s'observe en moins de 4 semaines et persiste avec la poursuite du traitement. L'administration de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide une fois par jour produit une réduction dose-dépendante efficace et en douce de la tension artérielle sur 24 heures, la différence entre l'effet maximal et l'effet minimal étant peu prononcée durant l'intervalle posologique. L'association médicamenteuse ne produit pas d'augmentation réflexe de la fréquence cardiaque et il ne semble pas qu'elle entraîne d'hypotension grave ou exagérée après la première dose, ni que l'interruption du traitement donne lieu à un effet de rebond.

Les études à répartition aléatoire contrôlées par placebo effectuées avec les teneurs de 32 mg/12,5 mg et de 32 mg/25 mg montrent que l'administration quotidienne de candésartan hydrochlorothiazide/hydrochlorothiazide produit une diminution dose-dépendante de la tension artérielle. L'association médicamenteuse a produit une réduction de la tension artérielle supérieure à celle produite par chacun des deux agents administré seul, la différence étant en l'occurrence statistiquement significative. La proportion de patients dont la tension artérielle a été maîtrisée était plus élevée et l'effet de l'association médicamenteuse était en lien avec la dose administrée.

Le candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide produit des effets semblables, peu importe l'âge ou le sexe des patients.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de candésartan cilexétil/HCTZ à 32 mg/25 mg — TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) et Atacand® Plus (AstraZeneca Canada inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux traitements et deux séquences, menée en deux périodes chez 23 hommes et femmes à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique des médicaments à l'étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Candésartan (1 × 32 mg candésartan / 1 × 25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %

Candésartan (1 × 32 mg candésartan / 1 × 25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2826,58 2966,99 (33)	2945,16 3011,42 (33)	95,97	90,37 – 101,93
ASC _i (ng•h/mL)	2883,44 3023,88 (32)	2997,43 3063,86 (23)	96,20	90,62 – 102,12
C _{max} (ng/mL)	224,09 243,17 (42)	247,82 264,04 (36)	90,42	78,68 – 103,92
t _{max} [§] (h)	5,14 (31)	4,57 (34)		
t _{1/2} [§] (h)	10,29 (33)	10,19 (28)		

* Comprimés Teva-Candesartan/HCTZ à 32 mg/25 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Atacand® Plus à 32 mg/25 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydrochlorothiazide (1 × 32 mg candésartan / 1 × 25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1117,565 1167,595 (33)	1147,605 1178,393 (25)	97,38	93,63 - 101,29
ASC _i (ng•h/mL)	1131,066 1181,937 (33)	1161,636 1193,165 (25)	97,37	93,60 - 101,29
C _{max} (ng/mL)	173,841 183,352 (34)	179,119 184,261 (25)	97,05	89,13 - 105,68
t _{max} [§] (h)	1,69 (36)	1,51 (42)		

Hydrochlorothiazide (1 × 32 mg candésartan / 1 × 25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
t _{1/2} [§] (h)	9,78 (14)	9,60 (13)		

* Comprimés Teva-Candesartan/HCTZ à 32 mg/25 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Atacand® Plus à 32 mg/25 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 5 — Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Gavage	Rat	M	Candésartan cilexétel : > 2000
		F	HCTZ : > 1000

Toxicité chronique

Le potentiel de toxicité du candésartan cilexétel a été évalué dans une série d'essais sur la toxicité orale de doses répétées administrées pendant une période allant jusqu'à 13 semaines chez le rat et le chien. On a conclu que le niveau posologique « sans effet toxique » (DSET) était de 1 mg/10 mg par kg/jour chez le rat.

Tableau 6 — Toxicité de doses orales répétées

Espèce/souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Rat / Fischer 344/DuCrj	10 M + 10 F	4 semaines Alimentaire	0/0 0/10 300/0 3/10 30/10 300/10	Aucun décès ni anomalie liés au traitement relativement aux signes cliniques, à la chimie urinaire ou à la pathologie macroscopique, ou après analyse d'urine ou ophtalmoscopie. (du poids corporel, de la consommation d'aliments, du poids du cœur et de l'osmolalité et (de la basophilie des tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires dans les groupes sous 300/0 et 300/10. (du volume urinaire, de la consommation d'eau, de l'azote uréique, du cholestérol total et atrophie de la zone glomérulée, ↓ de l'osmolalité, des érythrocytes, de l'hématocrite et des concentrations d'hémoglobine et de triglycérides dans les groupes sous 300/0, 30/10 et 300/10. (de la créatinine, de la phosphatase alcaline, de la LAP et du phosphore inorganique dans les groupes sous 30/10 et 300/10. (du potassium chez les M des groupes sous 300/0 et 30/10 ainsi que chez les M et F du groupe sous 300/10. Les F du groupe sous 3/10 ont présenté une augmentation de la diurèse, de la consommation d'eau, de la phosphatase alcaline et de la LAP, ainsi qu'une atrophie de la zone glomérulée. ↓ des ions chlorure chez les F des groupes sous 0/10 et 3/10.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10 M + 10 F	13 semaines Alimentaire	0/0 1/10 10/10 100/10	Aucun décès ou signe d'anomalie. Absence d'interaction toxicocinétique entre le candésartan cilexétel et l'HCTZ. ↑ de la basophilie des tubules rénaux, de la calcification des papilles rénales, de l'azote uréique du sang, du phosphore inorganique et (du calcium, des protéines totales, des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans les groupes sous 10/10 et 100/10. Atrophie de la zone glomérulée, présence de cylindres urinaires, de taches blanches aux reins et (de la créatinine et du volume corpusculaire dans le groupe sous 100/10.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10 M + 10 F	13 semaines Alimentaire	0/0 0/30 100/0 100/30	Aucun décès ou signe d'anomalie. Effets toxiques, notamment basophilie des tubules rénaux et érosion/régénération de l'estomac dans le groupe sous 100/30. (du poids corporel, de l'osmolalité urinaire et (de la consommation d'eau, du volume urinaire, de l'azote sérique et (des altérations pathologiques susmentionnés avec l'administration

				concomitante. (de la créatinine sérique et du phosphore inorganique ainsi que raccourcissement du temps de Quick et du temps de céphaline activée dans le groupe sous 100/30.
--	--	--	--	---

Espèce/souche	Nbre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétil/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Beagle	3 M + 3 F	4 semaines Alimentaire	0/0 0/10 4/0 20/0 100/0 4/10 20/10 100/10	Sacrifice de 2 mâles après la 11 ^e et la 24 ^e doses et décès de 3 femelles : deux après la 10 ^e dose et une autre après la 14 ^e dose dans le groupe sous 100/10 (n = 6), en raison d'une baisse de l'activité locomotrice, de l'absence de consommation d'aliments et d'une hausse des concentrations plasmatiques d'azote uréique et de la créatinine. (de la régénération des tubules rénaux, hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, érosion ou ulcération de l'estomac chez la plupart des animaux du groupe sous 100/10 et chez certains animaux du groupe sous 20/10. Autres anomalies : (de l'osmolalité, des réticulocytes, du chlorure et du potassium et (de l'azote uréique, du calcium, du potassium inorganique, de la créatinine, des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans plusieurs groupes, hormis le groupe témoin.
Beagle	3 M + 3 F	13 semaines Alimentaire	0/0 0.8/10 4/10 20/10	Sacrifice de 2 femelles après la 31 ^e et la 38 ^e doses dans le groupe sous 20/10, en raison d'une réduction des mouvements et de la consommation d'aliments, de l'hypothermie, de la pâleur des muqueuses conjonctivale et orale et de la constipation. Ces femelles présentaient une (de l'azote uréique sérique, de la créatinine, des phosphates inorganiques et une (des ions sodium et chlorure. Leurs reins présentaient une dilatation des tubules, une régénération grave des tubules rénaux, une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, ainsi qu'une vacuolisation et une calcification des papilles. Leur estomac présentait des érosions, une hémorragie et une calcification de la muqueuse ; également, signes d'atrophie des glandes. (de la pression osmotique urinaire dans le groupe sous 20/10 et chez les femelles des groupes sous 0,8/10 et 4/10 et (des concentrations de sodium chez ces femelles. Aucun des autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentait d'altération liée au traitement, hormis les altérations histologiques observées dans les reins.
Beagle	3 M + 3 F	3 F 13 semaines Alimentaire	0/0 4/0 0/30 4/30	Aucun décès lié au traitement ni signe ou symptôme de toxicité grave n'ont été observés chez aucun des animaux. Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires a été observée chez les animaux ayant reçu les doses de 4/0 et 4/30. (du volume urinaire et (du potassium sérique dans les groupes sous 0/30 et 4/30.

Pouvoir carcinogène

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène de l'association candésartan cilexétel / hydrochlorothiazide n'a été menée.

Candésartan cilexétel : Le pouvoir carcinogène du candésartan cilexétel a été étudié chez le rat (50 mâles et 50 femelles par groupe) après administration, par le biais de l'alimentation, de doses de 100, 300 ou 1000 mg/kg/jour pendant 24 mois. Aucune modification du profil tumoral n'a été observée. Aucune modification du profil tumoral n'a été observée non plus dans une étude de 2 ans menée chez la souris, dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses quotidiennes de candésartan cilexétel de 3, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour administrées par gavage.

Il n'existe aucune preuve que le candésartan cilexétel soit carcinogène.

Hydrochlorothiazide : Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a été associé à des signes incohérents d'activité carcinogène chez les rats et les souris, ainsi qu'à des signes contradictoires d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée et de phéochromocytome surrénalien dans une étude menée chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles sont insuffisantes pour tirer une conclusion claire quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez l'animal.

Le pouvoir mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* ont donné des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les UVA *in vitro* et dans la peau de souris déficientes en réparation après un traitement oral. Il a donc été conclu que, bien qu'il n'existe aucun pouvoir mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque accru de cancer de la peau non mélanocytaire.

Génotoxicité

Le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide, dans un rapport de 1:2, n'a pas produit d'effet génotoxique dans une série d'études *in vitro* sur les bactéries et d'études *in vivo*. Ces études ont montré que le candésartan cilexétel n'a pas d'effet mutagène synergique lorsqu'il est administré avec de l'hydrochlorothiazide. Compte de toutes les études menées sur cette association comme telle ainsi que sur ses constituants, la probabilité que l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide soit génotoxique chez l'être humain est, conclue-t-on, extrêmement faible.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des rats, des souris et des lapins. Des effets sur le poids corporel de la mère et sur celui du fœtus à ont été observés chez le rat avec la

dose de 100 mg/10 mg/kg/jour de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, ainsi qu'un effet mineur sur le squelette des fœtus à la dose de 30 mg/10 mg/kg/jour. Le niveau posologique sans effet indésirable observé chez les rats était de 10 mg/10 mg/kg. Les effets toxiques observés chez la mère étaient semblables après la monothérapie qu'après le traitement d'association. Aucun effet sur la mère ou sur le fœtus n'a été observé chez la souris à des doses allant jusqu'à 1000 mg/10 mg par kg par jour. Chez le lapin, on a observé une toxicité chez la mère, suivie d'une perte du fœtus et de la mort à des doses ≥ 1 mg/10 mg/kg. L'ajout d'hydrochlorothiazide n'a pas modifié de manière significative les résultats des études sur le développement fœtal chez aucune des trois espèces étudiées.

Effets sur le développement des reins : Les études chez les animaux avec le candésartan cilexétil ont révélé des lésions néonatales et fœtales tardives dans le rein. On croit que ce mécanisme est déclenché par médiation pharmacologique en raison des effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le SRAA joue un rôle crucial dans le développement des reins. Il a été démontré que l'inhibition du SRAA menait à un développement anormal des reins chez de très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le SRAA, tels que le candésartan cilexétil, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les enfants âgés de < 1 an (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^{Pr}ATACAND® PLUS (comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide de 16 mg / 12,5 mg, 32 mg / 12,5 mg et 32 mg / 25 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 268325, AstraZeneca Canada Inc. (2 mars 2023).
2. Étude de biodisponibilité comparative à dose unique de deux préparations de comprimés Candésartan/HCTZ chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-CANDESARTAN/HCTZ

(comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-CANDESARTAN/HCTZ**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-CANDESARTAN/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-CANDESARTAN/HCTZ ne doit pas être utilisé durant la grossesse, car il peut nuire au fœtus, voire causer son décès. Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant le traitement, cessez de prendre ce médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

À quoi TEVA-CANDESARTAN/HCTZ sert-il?

- TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est utilisé chez les adultes pour abaisser la tension artérielle élevée (hypertension).

Comment TEVA-CANDESARTAN/HCTZ agit-il?

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétel l'hydrochlorothiazide.

- Le candésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique ou « pilule qui élimine l'eau ». Il augmente la quantité d'urine et contribue ainsi à abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, carmellose calcique, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge (comprimés de 16 mg/12,5 mg), poloxamer 188, povidone, stéarate de magnésium.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide de 16 mg/12,5 mg et 32 mg/12,5 mg.

Vous ne devez pas utiliser TEVA-CANDESARTAN/HCTZ si :

- Vous êtes allergique au candésartan cilexétel, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation.
- Vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Vous souffrez d'une grave maladie des reins.
- Vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); le nom de l'ingrédient médicinal de la plupart d'entre eux finit par « MIDE ».

- Vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins et prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène.
- Vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA (tout médicament de la même classe que TEVA-CANDESARTAN/HCTZ). Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- Vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.
- Vous allaitez. TEVA-CANDESARTAN/HCTZ passe dans le lait maternel.
- Vous êtes atteint de la goutte.
- Vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes, qui constituent une contre-indication à TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, étant donné que ce médicament contient du lactose :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de Lapp
 - Syndrome de malabsorption du glucose-galactose

Avant de prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- Vous êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à la pénicilline.
- Vous avez un trouble affectant le foie ou les reins.
- Vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît les IECA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « PRIL ».
- Vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- Vous êtes atteint de lupus.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau ») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (tels qu'héparine, co-trimoxazole).
- Vous suivez un régime hyposodé.
- Vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (comprenant l'inflammation pulmonaire ou la présence de liquide dans les poumons) après la prise d'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous êtes pris d'essoufflement prononcé ou avez de la difficulté à respirer après la prise de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, cessez de prendre ce médicament et obtenez une aide médicale immédiate.
- Vous avez eu un cancer de la peau ou un membre de votre famille a eu un cancer de la peau.
- Vous présentez un plus grand risque de cancer de la peau parce que vous avez la peau claire, vous attrapez facilement des coups de soleil ou vous prenez des médicaments qui suppriment votre système immunitaire.

Autres mises en garde pertinentes

Anesthésie : Si vous êtes sur le point de subir une opération ou une intervention dentaire sous anesthésie, assurez-vous de mentionner à votre professionnel de la santé que vous prenez TEVA-CANDESARTAN/HCTZ.

Risque de cancer de la peau : TEVA-CANDESARTAN/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Un traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez TEVA-CANDESARTAN/HCTZ depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant votre traitement par TEVA-CANDESARTAN/HCTZ :

- Veillez à inspecter votre peau sur une base régulière à la recherche de nouvelles lésions. Vérifiez les zones qui sont le plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et aux lits de bronzage. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements qui vous protègent du soleil lorsque vous êtes à l'extérieur.
- Si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous découvrez une lésion inattendue sur votre peau (comme une bosse, une excroissance, une plaie ou une tache) pendant votre traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Troubles oculaires d'apparition soudaine : Un traitement par l'hydrochlorothiazide, l'un des produits contenus dans TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, peut causer des problèmes oculaires soudains, tel que :

- **Myopie :** myopie ou vue brouillée d'apparition soudaine.
- **Glaucome :** pression accrue dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.
- **Épanchement choroïdien :** accumulation anormale de liquide dans l'œil, pouvant causer une altération de la vue.

Ces troubles oculaires sont liés à TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament. Le risque que vous connaissiez de tels troubles pourrait être plus élevé si vous avez des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides. Si vous présentez l'un des symptômes mentionnés ci-dessus, cessez de prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et obtenez des soins médicaux immédiatement.

Surveillance : Durant votre traitement par TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

- votre fonction rénale;
- votre tension artérielle;
- vos électrolytes sanguins (p. ex. votre taux de potassium).

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à TEVA-CANDESARTAN/HCTZ. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses importantes

- Médicaments contenant de l'aliskirène, si vous souffrez de diabète ou de maladie rénale.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-CANDESARTAN/HCTZ :

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH), laquelle peut être utilisée pour traiter des maladies telles que le syndrome néphrotique ou la collagénose, ou pour effectuer des tests diagnostiques.

- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur) : peuvent entraîner une tension artérielle basse (hypotension) et des étourdissements quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.
- Amantadine, un agent utilisé contre la grippe et pour réduire les symptômes de la maladie de Parkinson.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Médicaments utilisés pour le traitement du cancer, notamment le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Médicaments utilisés pour le traitement du diabète, y compris l'insuline et les médicaments par voie orale.
- Résines chélatrices des acides biliaires, comme la cholestyramine, utilisées pour abaisser le taux de cholestérol.
- Autres médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, y compris :
 - les diurétiques;
 - la guanéthidine;
 - le diazoxide;
 - le méthyl dopa;
 - les bêta-bloquants, comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol;
 - les vasodilatateurs;
 - les bloqueurs des canaux calciques, tels que la félodipine et l'amlodipine;
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme le valsartan et le losartan;
 - les inhibiteurs directs de la rénine;
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Corticostéroïdes : utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- Cyclosporine, utilisée pour le traitement des maladies auto-immunes.
- Digoxine : médicament pour le cœur.
- Médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, tels que l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine et le topiramate.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte, tels que l'allopurinol, le probénécide, les urisosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- Lithium : utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxène, l'acide acétylsalicylique et le célécoxib.
- Médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium sanguins, comme l'héparine, le co-trimoxazole, les suppléments de potassium ou les succédanés de sel contenant du potassium.
- Amines pressives telles que la norépinéphrine.
- Myorelaxants : utilisés pour soulager les spasmes musculaires, tels que la tubocurarine.

Comment TEVA-CANDESARTAN/HCTZ s'administre-t-il?

- Prenez TEVA-CANDESARTAN/HCTZ exactement comme votre médecin l'a prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.
- TEVA-CANDESARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais de la même façon chaque jour.
- Si la prise de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.
- Avalez les comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ avec un verre d'eau.
- Pour faciliter le suivi des doses, TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est conditionné dans une plaquette-calendrier au dos de laquelle un jour de la semaine est imprimé pour chaque dose. Commencez par la dose qui correspond au jour de la semaine, puis continuez à prendre les comprimés dans l'ordre jusqu'à ce qu'il n'en reste plus.
- Chaque plaquette contient 14 comprimés correspondant aux divers jours de la semaine, plus un comprimé supplémentaire, pour un total de 15. Les 15 comprimés sont tous identiques, y compris celui marqué « Prenez

ce comprimé en dernier ». Une fois que vous aurez fini de prendre les 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine, prenez celui marqué « Prenez ce comprimé en dernier » avant d'entamer votre prochaine plaquette.

- La plaquette est conçue pour protéger chaque comprimé. Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.
- Ne transférez pas les comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, gardez-les dans la plaquette d'origine.
- **N'oubliez pas** d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir fini tous les comprimés.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé a déterminé la dose qui vous convient le mieux. La dose recommandée est de 1 comprimé une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de **TEVA-CANDESARTAN/HCTZ**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et qu'il ne s'est pas écoulé plus de 12 heures depuis le moment où vous auriez dû la prendre, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli et poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude. Par contre, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, laissez tomber la dose oubliée et prenez tout simplement la suivante, à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose.

Effets secondaires possibles de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **TEVA-CANDESARTAN/HCTZ**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- Mal de dos ou douleur dans les jambes, crampes, spasmes et douleur musculaires, faiblesse, agitation
- Symptômes semblables à ceux du rhume ou de la grippe
- Étourdissements, sensation de picotement dans les doigts, mal de tête
- Infection des voies urinaires
- Constipation, diarrhée, nausées, vomissements, baisse de l'appétit, maux d'estomac, augmentation du volume des glandes de la bouche
- Toux
- Saignement sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau, démangeaisons
- Somnolence, insomnie
- Baisse de la libido
- Saignements de nez

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hausse ou baisse du taux de potassium dans le sang : Battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		√	
Œdème : Enflure inhabituelle des mains, des chevilles ou des pieds.		√	
Hausse du taux de sucre dans le sang : Mictions fréquentes, soif et faim.	√		
Tension artérielle basse : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.	√		
Cancer cutané non mélanocytaire : Bosse ou tache présentant un changement de couleur sur la peau, qui reste ainsi quelques semaines puis se transforme peu à peu. Les bosses cancéreuses sont de couleur rouge/rose. Elles sont fermes et forment parfois des ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et squameuses.		√	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : Étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, sensation de cœur qui s'emballé.		√	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Déséquilibre électrolytique : Faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers.		√	
Troubles des reins : Changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		√	
Troubles du foie : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
RARE			
Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : Essoufflement prononcé ou difficulté à respirer, fièvre, faiblesse, confusion, toux, respiration sifflante, peau froide et moite, fatigue, lèvres bleutées.			√
Diminution du nombre de plaquettes : Ecchymoses (« bleus »), saignements, fatigue et faiblesse, petits points rouges ou violacés sous la peau.		√	
Diminution du nombre de globules blancs : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		√	
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : Douleur musculaire inexplicable,		√	

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins
sensibilité ou faiblesse musculaires, urine brunâtre/foncée.			
Angéite (inflammation des vaisseaux sanguins) : Fièvre, confusion, fatigue, perte de poids inexplicable, sueurs, douleur ou enflure articulaires ou musculaires, engourdissement, picotements, faiblesse, éruption de petits points ou taches bleuâtres ou violets.			√
TRÈS RARE			
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée grave) : Rougeur, formation d'ampoules et/ou peau qui pèle gravement, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
Troubles oculaires : - Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) : Taches aveugles, douleur oculaire, vue brouillée. - Glaucome : Accroissement de la pression dans l'œil, douleur oculaire, diminution de la vue. - Myopie : Myopie ou vue brouillée d'apparition soudaine			√
Lupus (maladie auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire s'attaque aux tissus et aux organes) : Fièvre, malaise, douleur musculaire ou articulaire, fatigue. Ces états peuvent être activés ou s'aggraver.		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale qui dure ou qui s'intensifie lors du passage à la position couchée, nausées, vomissements.		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Signalement des effets indésirables</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en composant sans frais le 1-866-234-2345.
--

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Bien que les comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ soient protégés par leur emballage, il est préférable de les conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C), dans un endroit sec. Ne gardez pas TEVA-CANDESARTAN/HCTZ dans la salle de bain.
- **Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils auront tendance à vous imiter.
- Ne conservez pas vos comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ passé la date de péremption indiquée sur l'emballage. Débarrassez-vous des médicaments dont vous n'avez plus besoin de manière appropriée. Pour des conseils à ce sujet, adressez-vous à votre pharmacien.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 15 novembre 2023